

**PROCESS OF PRODUCTION OF MEDICINAL PREPARATION  
GALAVIT****Publication number:** RU2138264 (C1)**Publication date:** 1999-09-27**Inventor(s):** ABIDOV M T**Applicant(s):** ABIDOV MUSA TAZHUDINOVICH**Classification:****- International:** **A61K31/502; A61K31/50; C07D237/32; A61K31/502; A61K31/50; C07D237/00; (IPC1-7): A61K31/50; C07D237/32****- European:****Application number:** RU19990108759 19990506**Priority number(s):** RU19990108759 19990506**Abstract of RU 2138264 (C1)**

FIELD: chemical and pharmaceutical production. SUBSTANCE: preparation Galavit is produced by way of preparation of 3-aminophthalhydrazide which is subjected to reaction of molecular re-grouping with subsequent attack with sodium hydroxide and separation of desired product. EFFECT: increased output of product and reduced production waste. 2 cl

.....  
Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



(19) RU<sup>(11)</sup> 2 138 264<sup>(13)</sup> C1  
(51) МПК<sup>6</sup> A 61 K 31/50, C 07 D 237/32

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 99108759/14, 06.05.1999

(24) Дата начала действия патента: 06.05.1999

(46) Дата публикации: 27.09.1999

(56) Ссылки: 1. Абидов М.Т. Токсический синдром при инфекционном воспалении, патогенезе и коррекции. Докторская диссерт. - С.-Петербург, 1994. 2. Холыбеcker З. И др. Органические реагенты в неорганическом анализе. - М.: Мир, 1979, с.107. 3. SU 656516 A, 05.04.1979. 4. Галавит 0,1 г для инъекций, - Фарматека, 1997, N 4, с.26. 5. US 4226993 A, 07.10.80.

(98) Адрес для переписки:  
125414, Москва, ул.Онежская, д.53, корп.3,  
кв.387, Брегману О.М.

(71) Заявитель:

Абидов Муса Тажудинович

(72) Изобретатель: Абидов М.Т.

(73) Патентообладатель:

Абидов Муса Тажудинович

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ГАЛАВИТ

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтическому производству. Препарат Галавит получают путем получения 3-аминофталгидразида, который подвергают реакции молекулярной перегруппировки с

последующим воздействием гидрооксидом натрия и выделением целевого продукта. Предлагаемый способ позволяет повысить выход продукта и уменьшить отходы производства. 1 з.п.ф-лы.

RU 2 138 264 C 1

RU 2 138 264 C 1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 138 264** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **A 61 K 31/50, C 07 D 237/32**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 99108759/14, 06.05.1999

(24) Effective date for property rights: 06.05.1999

(46) Date of publication: 27.09.1999

(98) Mail address:  
125414, Moskva, ul. Onezhskaja, d.53, korp.3,  
kv.387, Bregmanu O.M.

(71) Applicant:  
Abidov Musa Tazhudinovich

(72) Inventor: Abidov M.T.

(73) Proprietor:  
Abidov Musa Tazhudinovich

**(54) PROCESS OF PRODUCTION OF MEDICINAL PREPARATION GALAVIT**

(57) Abstract:

FIELD: chemical and pharmaceutical  
production. SUBSTANCE: preparation Galavit  
is produced by way of preparation of  
3-aminophthalhydrazide which is subjected to

reaction of molecular re-grouping with  
subsequent attack with sodium hydroxide and  
separation of desired product. EFFECT:  
increased output of product and reduced  
production waste. 2 cl

RU 2 138 264 C1

RU 2 138 264 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к производству химико-фармацевтических препаратов.

Известен способ получения лекарственного препарата 2-аллилоксиэтанол, включающий взаимодействие аллилового спирта и оксида этилена при мольном соотношении (1 - 4,5):1 в присутствии катализатора Цейка-2 при температуре 90-125°C в течение 0,5-1,5 часов (см., например, патент РФ N 2091066 с приоритетом от 26.06.93, А 61 К 31/045, бюл. N 27 от 27.09.97).

Этот способ позволяет повысить селективность образования лекарственного препарата, а также уменьшить количество отходов производства, однако его использование ограничено получением указанного препарата.

Наиболее близким аналогом-прототипом является способ получения 2-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-дион натриевой соли дигидрата (см., например, Абидов М.Т. "Токсический синдром при инфекционном воспалении, патогенезе и коррекции", докторская диссертация, С.-П., 1994), названного лекарственным препаратом Галавит (см., например, "Новые отечественные лекарственные средства", Издание официальное, выпуск 4, М., 1996, с.18).

При использовании этого известного способа лекарственный препарат Галавит получают при производстве известного химилуминосциентного вещества люминол-гидразид 3-аминофталевой кислоты (см., например, Хольцбекер З. и др. "Органические реагенты в неорганическом анализе", -М.: Мир, 1979, с. 107) путем переработки люминола воздействием на него основания (NaOH) с последующим выделением путем физико-химической селекции из полученного вещества, например по спектральным характеристикам водных и спиртовых растворов, побочного продукта - 2-аминофталгидразида, являющегося изомером люминола и составляющего примерно 2-3% от общего количества производимого продукта.

Такой способ получения требуемого лекарственного препарата является непроизводительным и дорогостоящим и приводит к появлению большого количества отходов.

Сущность изобретения состоит в том, что в способе получения лекарственного препарата Галавит, включающем получение исходного продукта и взаимодействие с основанием, например гидроксидом натрия (NaOH), проводят реакцию молекулярной перегруппировки исходного продукта и получают его изомер, на который затем воздействуют гидроксидом натрия, причем в качестве исходного продукта получают 3-аминофталгидразид, после перегруппировки - 2-аминофталгидразид, а выходной продукт получают в виде 2-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-дион натриевой соли дигидрата, при этом перегруппировку проводят в присутствии галогена, например брома (Br<sub>2</sub>), при температуре 10-80°C.

Проведенные исследования показали, что предложенный способ обеспечивает повышение селективности образования

лекарственного препарата и уменьшение количества отходов производства. Пример осуществления способа 1.

40-50 г 3-нитрофталевого ангидрида (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>) растворяют при перемешивании 5-10 мин в 150 мл ледяной уксусной кислоты (CH<sub>3</sub>COOH), нагретой до 110-115°C, и затем, добавляя по каплям гидразингидрат (N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O), кипятят в течение 20-30 мин. Реакционную смесь оставляют на 30-40 мин, фильтруют горячей (при ~ 80°C), отжимают осадок на фильтре, дважды промывают в 2 · (15-20) мл горячей (80-100°C) уксусной кислоты, и затем промывают в 3 × 50 мл дистиллированной воды.

30-40 г полученного таким образом 3-нитрофталгидразида (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) растворяют в 500 мл нагретой до кипения дистиллированной воды, добавляют раствор 15 г гидроксид калия (KOH) в 100 мл воды и нагревают 10-15 мин на водяной бане до полного растворения. При 80°C вносят 60-70 мл гидразингидрата (N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O) и 100 мл катализатора (Ni, Al, KOH), что вызывает бурную реакцию с выделением газов (азот и водород) и саморазогревом. По достижении температуры 85-90°C убирают водяную баню и охлаждают реакционную смесь, добавляя дистиллированную воду.

При нормальном течении реакции восстановление 3-нитрофталгидразида с образованием люминола (3-аминофталгидразида) происходит за 20-30 мин.

Восстановление считается законченным (исходный продукт готов), когда в УФ-спектре пробы люминола соотношение оптической плотности в максимуме и минимуме спектра А 260/А 347 0,3 и А 400/А 347 0,02.

После завершения реакции раствор декантируют с осадка катализатора и фильтруют, осадок 2-3 раза промывают (декантацией) небольшим количеством воды и растворяют в соляной кислоте (НСl), затем оставляют на 1-2 часа, после чего осадок (люминол) отфильтровывают и промывают в дистиллированной воде.

Затем, пропуская бром (Br<sub>2</sub>) через нагретый на водяной бане до 70-80°C 3-аминофталгидразид, проводят реакцию молекулярной перегруппировки и получают 2-аминофталгидразид. В данном случае бром является заместителем, смещающим аминогруппу молекулы

3-аминофталгидразида по часовой стрелке на 1 позицию (см., например, Д.К. Марч "Органическая химия", т.1, -М.: Мир, 1987, с.175).

Температура нагрева может быть уменьшена до 10-15°C при повышении давления паров брома до 1 атм.

Выход 2-аминофталгидразида до 98% от количества обработанного материала.

На завершающей стадии перемешивают 2-аминофталгидразид (25-30 г) и раствор NaOH (15 г) в 100 мл воды, нагревая смесь на водяной бане до 65°C, после чего водяную баню убирают, раствор декантируют, фильтруют, а затем выпаривают.

Выходной продукт C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> (2-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4 диона натриевая соль, дигидрат) белый или слегка желтоватого цвета

RU 2138264 C1

RU 2138264 C1

кристаллический порошок (см. также ВФС 42-2852-97).

Для подтверждения соответствия полученного вещества снимают спектральные характеристики (УФ-спектры) в различных растворителях: воде, 0,01 М растворе хлористо-водородной кислоты (второе разведение) и в спирте 95% в концентрации 20 мкг/мл.

УФ-спектр Галавита в спирте 95% имеет максимумы поглощения при  $298 \pm 2$  нм и  $356 \pm 2$  нм и минимумы при  $264 \pm 2$  нм и  $324 \pm 2$  нм, УФ-спектры Галавита в воде и в 0,01 М растворе хлористо-водородной кислоты практически совпадают и имеют максимумы поглощения при  $222 \pm 2$  нм,  $297 \pm 2$  нм,  $294 \pm 2$  нм и  $347 \pm 2$  нм и минимумы при  $320 \pm 2$  нм и  $260 \pm 2$  нм.

Таким образом, в указанных растворителях для Галавита характерны и

информативны УФ-спектры в области от 220 до 400 нм, которые могут быть использованы для идентификации и количественного определения Галавита в лекарственных формах.

#### Формула изобретения:

1. Способ получения лекарственного препарата Галавит (2-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-дион натриевой соли дигидрата), включающий получение 3-аминофталгидразида и воздействие основанием, отличающийся тем, что указанный 3-аминофталгидразид подвергают реакции молекулярной перегруппировки в присутствии галогена при температуре  $10 - 80^\circ\text{C}$ , на полученный при этом 2-аминофталгидразид воздействуют гидрооксидом натрия с последующим выделением целевого продукта.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве галогена используют бром.